

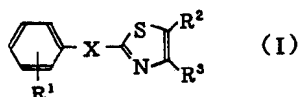


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 417/06, 513/04 A61K 31/425, 31/44, 31/445		A1	(11) 国際公開番号 WO 92/07849
		(43) 国際公開日 1992年5月14日 (14.05.1992)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01428 (22) 国際出願日 1991年10月18日 (18. 10. 91) (30) 優先権データ 特願平2/286902 1990年10月24日 (24. 10. 90) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 太田光昭 (OHTA, Mitsuaki) [JP/JP] 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村絹の台三丁目9番地11 Ibaraki, (JP) 柳沢 勲 (YANAGISAWA, Isao) [JP/JP] 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP) 宮田桂司 (MIYATA, Keiji) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾妻四丁目15番5 パストラルライフ101 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AT, AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), GG (OAPI特許), CH (欧州特許), CH, CIOAPI特許, CM (OAPI特許), CS, DE (欧州特許), DE, DK (欧州特許), DK, ES (欧州特許), ES, FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (OAPI特許), GB, GI (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, LK, LU (欧州特許), LU, MC, MG, ML (OAPI特許), MR (OAPI特許), MW, NL (欧州特許), NL, NO, PL, RO, SD, SE (欧州特許), SE, SN (OAPI特許), SU, <sup>+</sup> TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL THIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規なチアゾール誘導体

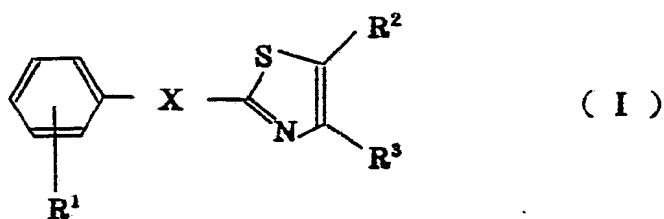


## (57) Abstract

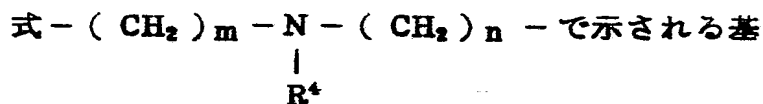
A novel thiazole derivative represented by general formula (I), which has a selective agonistic activity for 5-HT<sub>3</sub> receptor, a pharmaceutical composition thereof, and a process for producing the same. In the said formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen or lower alkoxy; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are such that R<sup>2</sup> represents hydrogen and R<sup>3</sup> represents a group, -Y-Het, wherein Y represents a single bond or lower alkylene and Het represents a nitrogenous heterocyclic group, or alternatively R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are combined together to form a group, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, wherein m and n are each 1 or 2 and R<sup>4</sup> represents lower alkyl; and X represents -NH-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)NH- or -NHC(=O)-.

(57) 要約

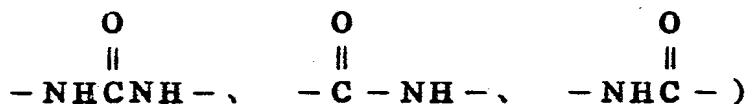
本発明は、一般式 ( I ) で示される 5 - HT<sub>2</sub> 受容体の選択的な作動活性を有するチアゾール誘導体、その薬剤組成物及びその製造法に関するものである。



( 式中、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルコキシ基を、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> が水素原子であって R<sup>3</sup> が式 - Y - Het ( 式中、Y は単結合又は低級アルキレン基を、Het は含窒素複素環基を夫々意味する。 ) で示される基であるか、又は R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> が一体となって



( 式中、m、n は 1 又は 2、R<sup>4</sup> は低級アルキル基を夫々意味する。 ) を意味し、X は次に示す式のいずれかで表される基を意味する；  
- NH -、



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GI ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル

ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU<sup>+</sup> ソヴィエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
US 米国

<sup>+</sup>SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

明 細 書  
新規なチアゾール誘導体

技術分野

- 5 本発明は5-HT<sub>3</sub>受容体作動活性を有する新規なチアゾール誘導体及びその製薬学的に許容される塩、それらを含む薬剤組成物並びにそれらの製造法に関する。

背景技術

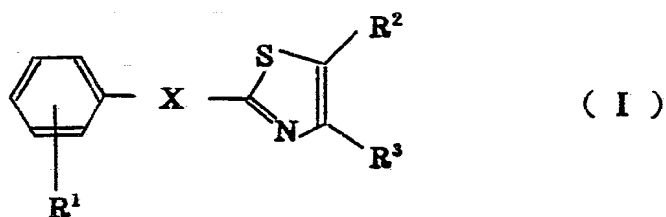
- 10 セロトニン(5-HT)受容体は、現在大別して4種存在すると言われているが、腸管神経系あるいは中枢神経系の一次求心性神経に位置するニューロン性セロトニン(5-HT)受容体は現在5-HT<sub>3</sub>受容体と考えられている。従来5-HT<sub>3</sub>受容体に関しては、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が数多く見出されている。例えば、  
15 英国特許2, 125, 398, 2, 166, 726, 2, 126, 728及び2, 153, 821に記載の化合物が知られている。しかしながら、5-HT<sub>3</sub>受容体の選択的作動活性を有する化合物は、未だ見いだされていない。

20 発明の開示

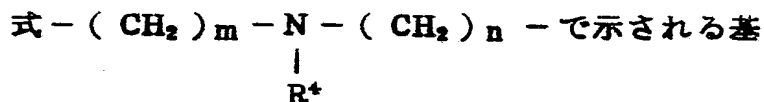
- 本発明者等らは、5-HT<sub>3</sub>受容体に関する研究を重ね、種々の化合物を創製してスクリーニングを進めてきた結果、下記一般式(I)で示される新規なチアゾール誘導体が、5-HT<sub>3</sub>受容体の優れた選択的作動活性を示すことを知見して、本発明を完成させるに至った。  
25 下記一般式(I)で示されるチアゾール誘導体は遠心性神経終末よりアセチルコリンを遊離させることによりその作用を発現する。5-HT<sub>3</sub>受容体作用薬は、特に消化器系の障害に対して有用であると考えられる。

## (57) 要約

本発明は、一般式 (I) で示される 5-HT<sub>2</sub> 受容体の選択的な作動活性を有するチアゾール誘導体、その薬剤組成物及びその製造法に関するものである。

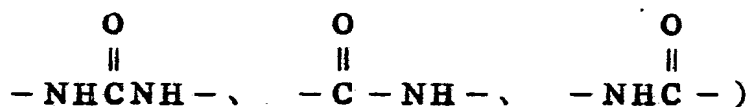


( 式中、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルコキシ基を、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> が水素原子であって R<sup>3</sup> が式 -Y-Het ( 式中、Y は単結合又は低級アルキレン基を、Het は含窒素複素環基を夫々意味する。 ) で示される基であるか、又は R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> が一体となって



( 式中、m、n は 1 又は 2、R<sup>4</sup> は低級アルキル基を夫々意味する。 ) を意味し、X は次に示す式のいずれかで表される基を意味する；

-NH-



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS ナエコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GI ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル

ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU\* ソヴィエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
US 米国

\*SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

キシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。さらに「低級アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、メチル

メチレン基 ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ )、トリメチレン基、1-メチルエチレン基

5  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_2- \end{array}$ 、2-メチルエチレン基 ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_2- \end{array}$ )、テトラ  
メチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン  
基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、ペンタメチレ  
ン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、  
10 3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、ヘキ  
サメチレン基等が挙げられる。

また、R<sup>3</sup>を形成する含窒素複素環基とは、窒素原子1個を含む5  
～6員の複素環基を意味する。代表的な複素環基としては、ピロリ  
ジニル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピリジル基等が挙げられる。

15 また本発明化合物には二重結合が存在し、また置換基の種類によ  
っては不斉炭素原子を含む場合もある。従って本発明化合物には、  
幾何異性体、互変異性体、光学異性体など各種の異性体の混合物や  
単離された各異性体が含まれる。

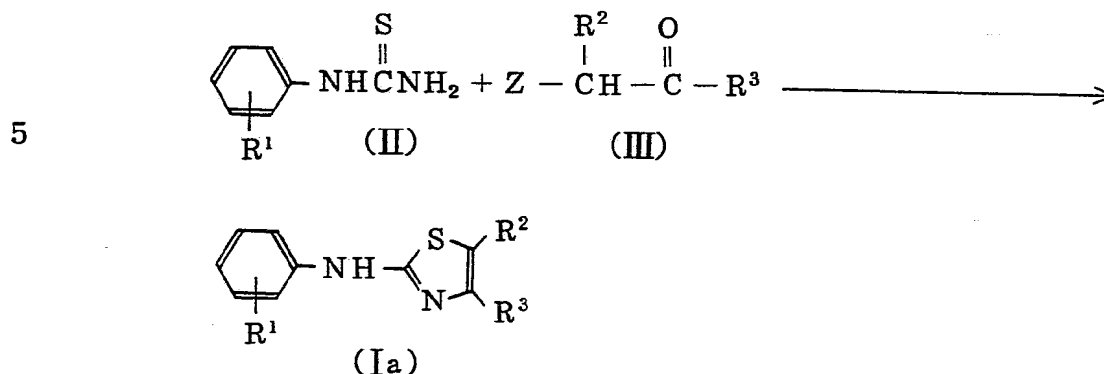
本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。かかる塩  
20 としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、  
硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マ  
ロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒  
石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、  
アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩等  
25 が挙げられる。

### 製造法

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類  
に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することがで

きる。以下にその代表的な製造法を例示する。

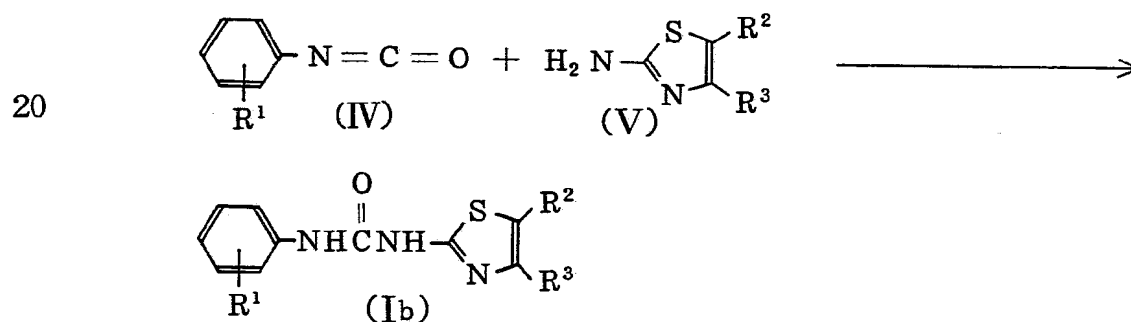
### 第 1 製法



- 10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有し、 $\text{Z}$  はクロル、ブロム等のハロゲン原子を意味する。)

この製造法は一般式 (II) で示されるチオウレア誘導体と一般式 (III) で示される  $\alpha$ -ハロゲノケトン誘導体との反応により、一般式 (Ia) で示されるチアゾール誘導体を合成する方法である。この反応は例  
 15 えばアルコール、アセトン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジオキサンなどの溶媒中、室温乃至加温下で行なわれる。

### 第 2 製法

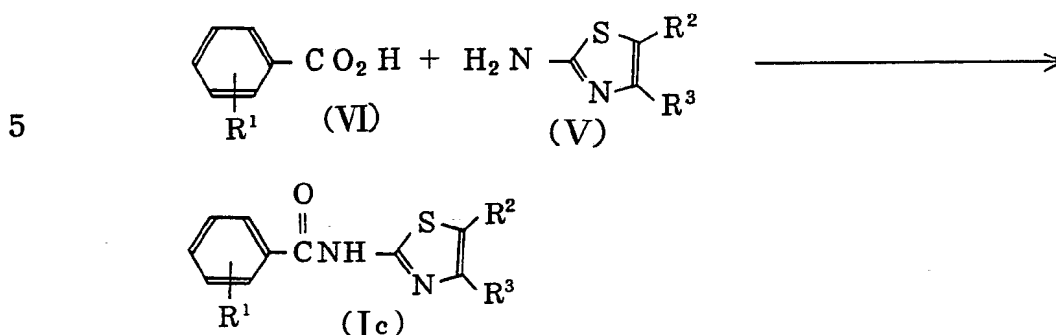


- 25 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

この製造法は一般式 (IV) で示されるイソシアネート誘導体と一般式 (V) で示されるアミン誘導体との反応で、一般式 (Ib) で示されるウレア誘導体を合成する方法である。この反応は通常、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、エーテル、テトラヒド

ロフラン、アセトンなどの溶媒中、冷却下乃至室温で行なわれる。

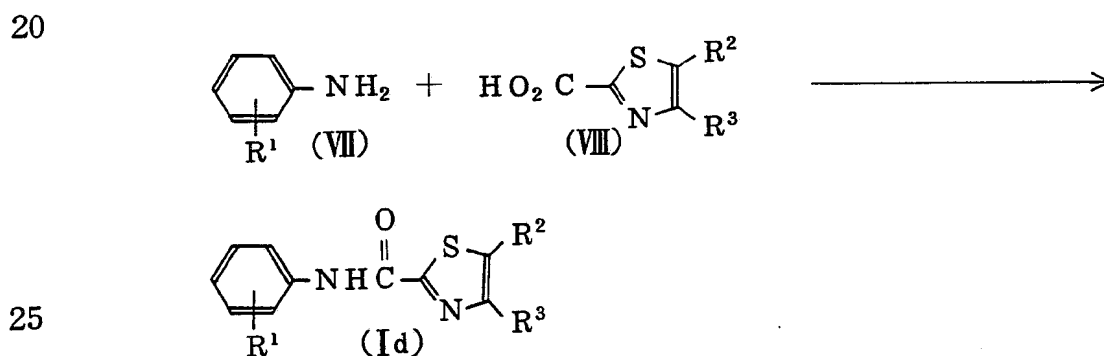
### 第3製法



10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

この製造法は一般式(VI)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(V)で示されるアミン誘導体との反応により、一般式(Ic)で示されるアミド誘導体を合成する方法である。この反応は通常、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、クロル炭酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などのカルボン酸の活性化剤を用いて、冷却下乃至室温で行なわれる。

### 第4製法

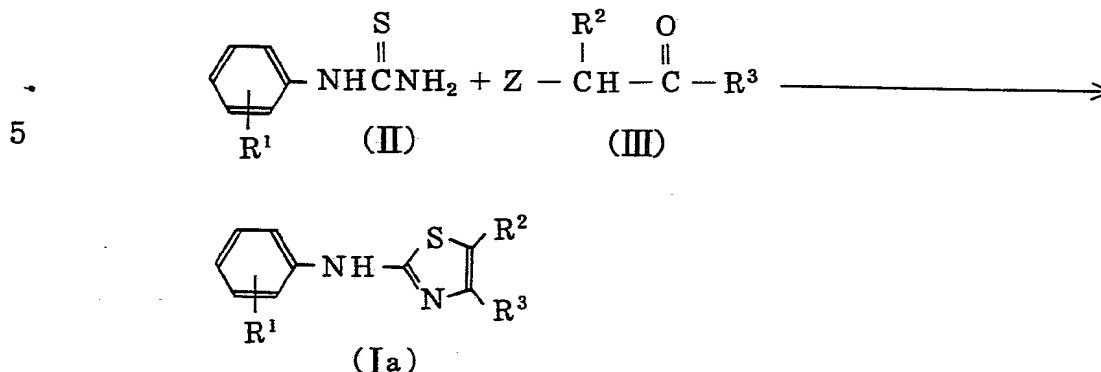


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

この製造法は、一般式(VII)で示されるアミン誘導体と一般式(VIII)で示されるカルボン酸誘導体とを反応させて、一般式(Id)で示され

きる。以下にその代表的な製造法を例示する。

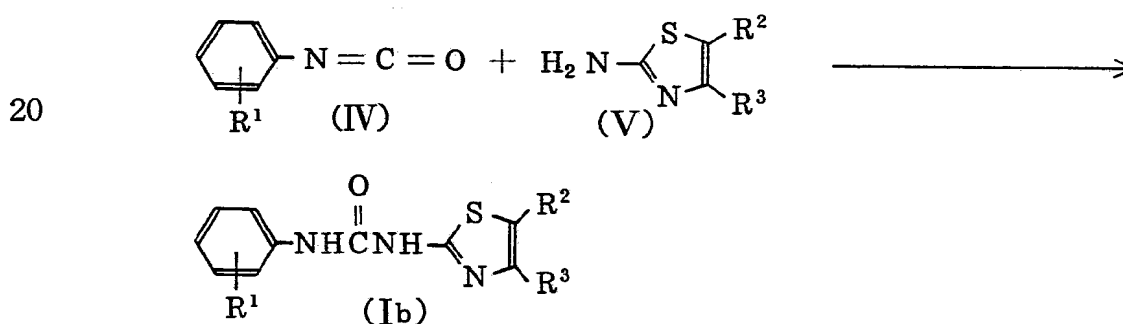
### 第 1 製法



- 10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有し、 $\text{Z}$  はクロル、ブロム等のハロゲン原子を意味する。)

この製造法は一般式 (II) で示されるチオウレア誘導体と一般式 (III) で示される  $\alpha$ -ハロゲノケトン誘導体との反応により、一般式 (Ia) で示されるチアゾール誘導体を合成する方法である。この反応は例  
 15 えばアルコール、アセトン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジオキサンなどの溶媒中、室温乃至加温下で行なわれる。

### 第 2 製法



- 25 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

この製造法は一般式 (IV) で示されるイソシアネート誘導体と一般式 (V) で示されるアミン誘導体との反応で、一般式 (Ib) で示されるウレア誘導体を合成する方法である。この反応は通常、クロロホルム、ジクロルメタン、1, 2-ジクロロエタン、エーテル、テトラヒド



動薬である 2-メチルセロトニンよりも強かった。本発明化合物  
 についてのラットにおける Bezold-Jarisch (BJ) 反射惹起作  
 用を下表に示す。

5 実施例 1 の化合物は、上記の Bezold-Jarisch 反射作用におい  
 て、セロトニンの約 5 倍の活性を示した。

	B J 反 射 惹 起 作 用	
	ED <sub>50</sub> (μg/kg i.v.)	E <sub>max</sub> (beats/min) (最大徐脈反応)
10 実施例 1 の化合物	3.01	205.8
5-H T	15.6	257.9
2-メチルセロニトン	37.4	259.0

## 2) 本発明化合物の作用に対する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の影響

15 本発明の化合物による心拍数減少及び血圧下降は、前記の薬理  
 試験の本発明の化合物の投与の 10 分前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬  
 である GR38032F (30 μg/kg i.v.) を投与するか ICS  
 205-930 (0.1 ~ 1 μg/kg i.v.) を投与することにより  
 競合的に拮抗された。

20 以上 1) 及び 2) の結果から、本発明化合物は、強力かつ選択的な  
 5-HT<sub>3</sub> 受容体動薬であることが示された。

また本発明化合物は毒性が低く、雄性マウスにおける急性毒性値  
 (up and down 法) は 50 ~ 100 mg/kg i.v. であった。

25 本発明化合物又はその塩の 1 種または 2 種以上を有効成分として  
 含有する製剤は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の  
 添加剤を用いて錠剤、散剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注  
 射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的 (舌下投与を含む)  
 または非経口的に投与される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用  
 物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリ

ン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

- 5 本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日あたり静注で0.2～2 mg、また経口で1～10 mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。

### 処方例

- 10 つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

#### (1) 錠 剤

	実施例1の化合物 (以下化合物Aと表示する)	0.2 mg
	乳 糖	106.4 mg
15	コーンスターチ	48.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルローズ	4.8 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
		<hr/>
		160.0 mg / 錠

- 20 化合物A 200 mg、乳糖106.4 g及びコーンスターチ48 gを均一に混合し、それにヒドロキシプロピルセルローズ10%水溶液48 mlを加え、造粒機を用いて造粒する。造粒した顆粒にステアリン酸マグネシウム0.6 gを加え、1錠160 mgに打錠する(1000錠)。

#### (2) 散 剤

25	化合物A	0.4 mg
	マンニット	770.0 mg
	コーンスターチ	199.6 mg
	ポリビニールピロリジン	30.0 mg
		<hr/>
		1000.0 mg

化合物 A 0.4 g、マンニット 770 g 及びコーンスターチ 199.6 g を均一に混合し、10% ポリビニルピロリドン水溶液 300 ml を加え、造粒機で造粒し、散剤とする (1 kg)。

(3) カプセル剤

5	化合物 A	0.2 mg
	コーンスターチ	198.8 mg
	ステアリン酸カルシウム	1.0 mg
		<hr/> 200.0 mg

10 化合物 A 0.2 g、コーンスターチ 198.8 g、ステアリン酸カルシウム 1 g を均一に混合し、3号カプセルに 200 mg 宛充填し、カプセル剤とする (1000 カプセル)。

(4) シロップ剤

	化合物 A	0.2 mg
	白糖	8.0 mg
15	純水を加えて	5 ml

化合物 A 0.2 g、白糖 8 g を精製水に溶かし、5% に調整しシロップ剤とする。

(5) 静注用注射剤

	化合物 A	0.3 mg
20	塩化ナトリウム	9 mg
	注射用蒸留水を加えて	1.0 ml

25 化合物 A 300 mg、塩化ナトリウム 9 g を注射用蒸留水に溶解し、1000 ml に調整する。この溶液をろ過後アンプルに 1 ml 宛充填し、注射剤とする。この際窒素ガスでアンプルの空間部を置換する。次いでアンプルをオートクレープで加熱滅菌する (1000 アンプル)。

ン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

- 5 本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日あたり静注で0.2～2 mg、また経口で1～10 mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。

### 処 方 例

- 10 つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

#### (1) 錠 剤

	実施例1の化合物 (以下化合物Aと表示する)	0.2 mg
	乳 糖	106.4 mg
15	コーンスターチ	48.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.8 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
	160.0 mg/錠	

- 20 化合物A 200 mg、乳糖106.4 g及びコーンスターチ48 gを均一に混合し、それにヒドロキシプロピルセルロース10%水溶液48 mlを加え、造粒機を用いて造粒する。造粒した顆粒にステアリン酸マグネシウム0.6 gを加え、1錠160 mgに打錠する(1000錠)。

#### (2) 散 剤

25	化合物A	0.4 mg
	マンニット	770.0 mg
	コーンスターチ	199.6 mg
	ポリビニールピロリジン	30.0 mg
	1000.0 mg	

## 理化学的性状

融点；185～190℃（分解）

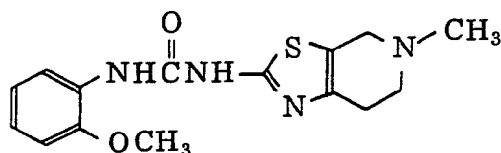
元素分析値（ $C_{14}H_{17}N_3OS \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.6H_2O$ として）；

		C (%)	H (%)	N (%)
5	計算値	53.76	5.56	10.45
	実測値	53.75	5.53	10.53

マススペクトル（EI）； $m/z$  275（ $M^+$ ，フリー体として）

## 実施例 2

10



15

- (1) エタノール 11 ml 中にチオウレア 0.86 g 及び 3-ブロモ-1-メチルピペリジン-4-オン・臭化水素酸塩 3.08 g を加え、還流下に 1 時間撹拌した。減圧乾固後、炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。

20

有機層を減圧乾固後、カラムクロマトグラフ処理（シリカゲル：クロロホルム-メタノール）することにより、粉末状の 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン 0.56 g を得た。

## 理化学的性状

 $^1H$  核磁気共鳴スペクトル（ $\delta$ ， $CDCl_3$ ）；

2.50（s，3H），2.60～2.80（m，4H），

3.40～3.50（m，2H）

25

マススペクトル（EI）； $m/z$  169（ $M^+$ ）

- (2) (1) で得た化合物 0.17 g 及び（*o*-メトキシフェニル）イソシアネート 0.15 g をジクロロメタン 5 ml に加え、室温にて終夜撹拌した。減圧乾固し、カラムクロマト処理（シリカゲル：クロロホルム-メタノール）後、酢酸エチルにて洗浄することにより、

融点 201 ~ 203 °C を示す、N-(*o*-メトキシフェニル)-N'-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-*c*]ピリジン-2-イル)ウレア 0.25 g を得た。

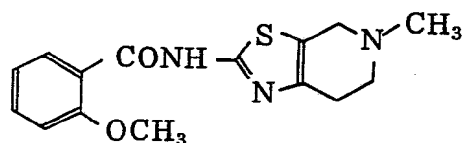
#### 理化学的性状

5 元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S として) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値	56.58	5.70	17.60	10.07
実測値	56.38	5.64	17.46	10.14

マスペクトル (EI) ; m/z 318 (M<sup>+</sup>)

#### 10 実施例 3



15 *o*-メトキシ安息香酸 0.15 g の DMF 2 ml 溶液に、HOBt 0.16 g 次いで DCC 0.25 g を加えた。30 分後、実施例 2-(1) で得られた化合物 0.17 g を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を酢酸エチル-水の混合液にあげ、不溶物を濾去した。溶液を分離後、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合して減圧乾固後、カラムクロマト処理 (シリカゲル : クロロホルム-メタノール) した

20 後、エーテル-イソプロピルエーテルにて洗浄し、融点 164 ~ 166 °C を示す N-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-*c*]ピリジン-2-イル)-*o*-メトキシベンズアミド 0.14 g を得た。

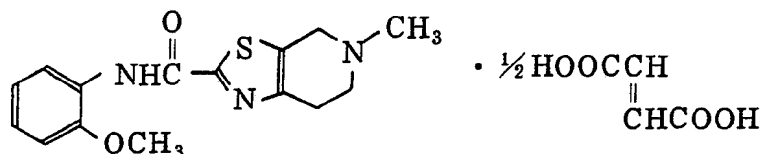
#### 理化学的性状

25 元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O として) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値	58.01	5.78	13.53	10.32
実測値	58.05	5.51	13.37	10.35

マスペクトル (EI) ; m/z 303 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 4



5

- (1) 実施例 2 (1) で得た化合物 1.02 g、臭化第一銅 1.14 g 及び 48% 臭化水素水 5.1 ml を水 8 ml に加えた。この溶液に、 $-5^{\circ}\text{C}$  にて亜硝酸ナトリウム 0.62 g を少しづつ加えた。30 分間かけて  $20^{\circ}\text{C}$  まで昇温させ、炭酸水素ナトリウムを加え中和し、クロロホルムにて抽出した。減圧乾固後、カラムクロマト処理（シリカゲル：クロロホルム-メタノール）することにより、2-ブromo-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン 0.96 g を得た。

10

## 理化学的性状

15

 $^1\text{H}$  核磁気共鳴スペクトル ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) ;

2.50 (s, 3H), 2.8 ~ 3.0 (m, 4H),

3.55 ~ 3.75 (m, 2H)

マススペクトル (EI) ;  $m/z$  232, 234 ( $\text{M}^+$ )

- (2) アルゴン気流下、 $-60^{\circ}\text{C}$  で乾燥エーテル 80 ml に 15% n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 4.5 ml を加えた。 $-70^{\circ}\text{C}$  にて (1) で得た化合物 0.95 g の乾燥エーテル 15 ml 溶液を 1 時間かけて滴下した。この溶液を、乾燥エーテル中のドライアイスに滴下し、30 分後、塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。得られた溶液を減圧乾固しその一部 (0.59 g) を DMF 5 ml に加えた。トリエチルアミン 0.25 g、HOBt 0.24 g、次いで DCC 0.37 g を加えた。次いで室温にてアニシジン 0.22 g を加え、終夜攪拌した。

20

25

反応溶液を水にあげ、クロロホルムにて抽出し、有機層を減圧乾固した後、カラムクロマト処理（シリカゲル：クロロホルム-

融点 201 ~ 203 °C を示す、N-(*o*-メトキシフェニル)-N'-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)ウレア 0.25 g を得た。

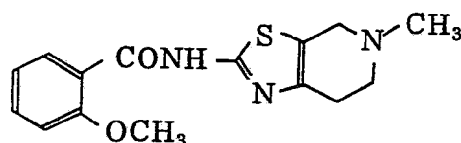
#### 理化学的性状

5 元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S として) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値	56.58	5.70	17.60	10.07
実測値	56.38	5.64	17.46	10.14

マスペクトル (EI) ; m/z 318 (M<sup>+</sup>)

#### 10 実施例 3



15 *o*-メトキシ安息香酸 0.15 g の DMF 2 ml 溶液に、HOBt 0.16 g 次いで DCC 0.25 g を加えた。30 分後、実施例 2-(1) で得られた化合物 0.17 g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル-水の混合液にあげ、不溶物を除去した。溶液を分離後、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合して減圧乾固後、カラムクロマト処理 (シリカゲル : クロロホルム-メタノール) した

20 後、エーテル-イソプロピルエーテルにて洗浄し、融点 164 ~ 166 °C を示す N-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-*o*-メトキシベンズアミド 0.14 g を得た。

#### 理化学的性状

25 元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S · 0.4 H<sub>2</sub>O として) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値	58.01	5.78	13.53	10.32
実測値	58.05	5.51	13.37	10.35

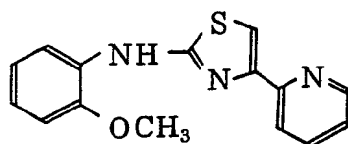
マスペクトル (EI) ; m/z 303 (M<sup>+</sup>)



元素分析値 (  $C_{16}H_{23}N_3OSCl_2$  として ) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)	S (%)	Cl (%)
計算値	51.06	6.16	11.17	4.25	8.52	18.84
実測値	51.08	6.20	11.12		8.48	18.80

# 5 実施例 6



- 10 1 - (  $\text{o}$  - オルトメトキシフェニル ) チオウレア 0.5 g および 2 - ブロモアセチルピリジン臭化水素酸塩 0.77 g をエタノール 20 ml 中 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。

- 15 酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をエタノールより再結晶して 2 - (  $\text{o}$  - メトキシアニリノ ) - 4 - ( 2 - ピリジル ) チアゾール 0.71 g が得られた。

理化学的性状

融点 ; 165 ~ 166 °C

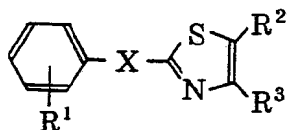
元素分析値 (  $C_{15}H_{13}N_3OS$  として ) ;

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
20 計算値	63.58	4.62	14.83	11.32
実測値	63.66	4.60	14.90	11.26

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩

5

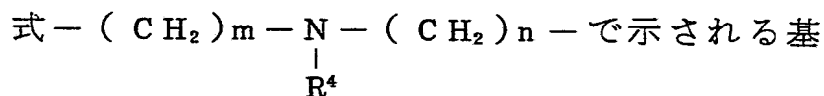


(I)

- (式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシ基を、 $R^2$ 、 $R^3$ は、 $R^2$ が水素原子であって $R^3$ が式 $-Y-Het$  (式中、 $Y$ は単結合又は低級アルキレン基を、 $Het$ は含窒素複素環基を夫々意味する。))

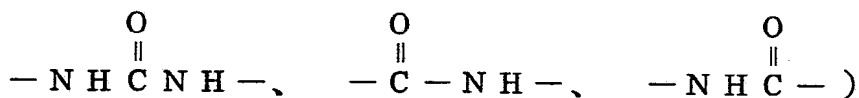
10

で示される基であるか、又は $R^2$ 、 $R^3$ が一体となって



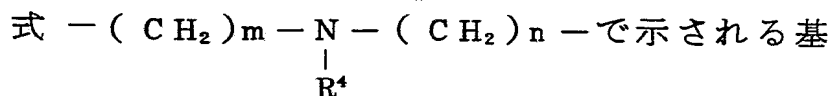
- (式中、 $m$ 、 $n$ は1又は2、 $R^4$ は低級アルキル基を夫々意味する。)を意味し、 $X$ は次に示す式のいずれかで表される基を意味する； $-\text{NH}-$ 、

15



2.  $R^1$ が低級アルコキシ基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ が一体となって

20



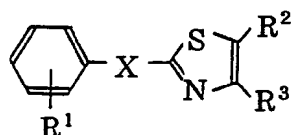
(式中、 $m$ 、 $n$ は1又は2、 $R^4$ は低級アルキル基を夫々意味する。)

25

であり、 $X$ が式 $-\text{NH}-$ か又は式 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ で示される基である請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

3. 2-( $o$ -メトキシアニリノ)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5- $c$ ]ピリジン・フマル酸塩

4. N-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトロヒドロチアゾロ  
[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-o-メトキシベンズアミド
5. 請求項1記載の薬理学的に有効量のチアゾール誘導体(I)又は  
その製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される担体と  
5 からなる薬剤組成物
6. 請求項5記載の薬剤組成物の治療有効量を患者に投与すること  
からなる、老人性便秘、弛緩性便秘、糖尿病性の消化管運動障害、  
術後の消化管運動障害、胃内容うっ滞、消化不良、鼓張、精神障  
害(例えば、精神分裂病及びうつ病)、不安及び/又は記憶障害  
10 を治療する方法
7. 一般式(I)



(I)

15

(式中、 $R^1$  は水素原子又は低級アルコキシ基を、 $R^2$ ,  $R^3$  は、 $R^2$   
が水素原子であって  $R^3$  が式  $-Y-Het$  (式中、 $Y$  は単結合又は  
低級アルキレン基を、 $Het$  は含窒素複素環基を夫々意味する。)  
で示される基であるか、又は  $R^2$ ,  $R^3$  が一体となって

20

式  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_n-$  で示される基  

$$\begin{array}{c} | \\ R^4 \end{array}$$

(式中、 $m$ ,  $n$  は1又は2、 $R^4$  は低級アルキル基を夫々意味す  
る。)を意味し、 $X$  は次に示す式のいずれかで表される基を意

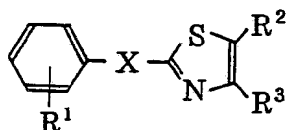
25

味する;  $-NH-$ 、 $-NH\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NH-$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$ 、 $-NH\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ )  
で示されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩  
を製造する方法において、

## 請 求 の 範 囲

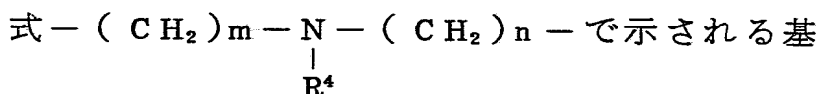
1. 下記一般式 (I) で示されるチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩

5

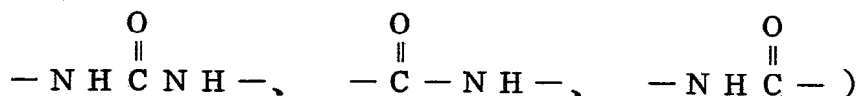


(I)

- (式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を、R²、R³は、R²が水素原子であってR³が式-Y-Het (式中、Yは単結合又は低級アルキレン基を、Hetは含窒素複素環基を夫々意味する。))  
10 で示される基であるか、又はR²、R³が一体となって



- (式中、m、nは1又は2、R⁴は低級アルキル基を夫々意味する。)  
15 を意味し、Xは次に示す式のいずれかで表される基を意味する；-NH-



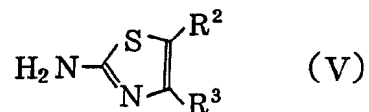
2. R¹が低級アルコキシ基であり、R²、R³が一体となつて  
20 式-(CH₂)ₘ-N-ᵀ(R⁴)(CH₂)ₙ-で示される基

(式中、m、nは1又は2、R⁴は低級アルキル基を夫々意味する。)

- 25 であり、Xが式-NH-か又は式-ᵀC-NH-で示される基である請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

3. 2-(o-メトキシアニリノ)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン・フマル酸塩

一般式 (V)



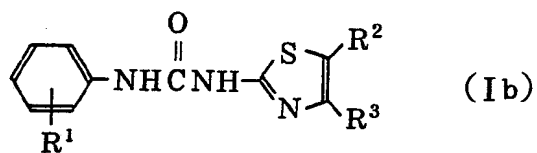
5

(式中、 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

で示されるアミン誘導体とを反応させて、

一般式 (Ib)

10

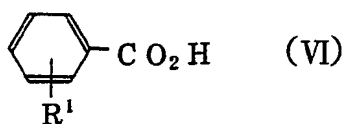


(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

で示されるウレア誘導体を製造するか、

15

(c) 一般式 (VI)



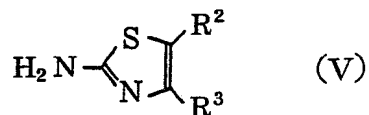
20

(式中、 $\text{R}^1$  は前記の意味を有する。)

で示されるカルボン酸誘導体と、

一般式 (V)

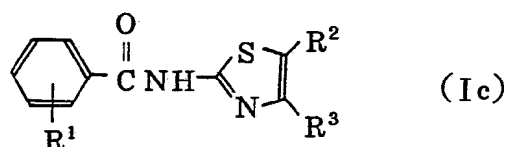
25



(式中、 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  は前記の意味を有する。)

で示されるアミン誘導体とを反応させることにより、

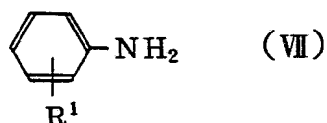
一般式 (Ic)



5

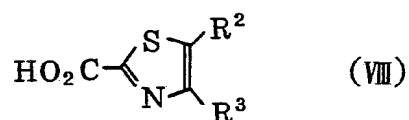
(式中、 $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記の意味を有する。)  
 で示されるアミド誘導体を製造するか又は、  
 (d) 一般式 (VII)

10



(式中、 $R^1$  は前記の意味を有する。)  
 で示されるアミン誘導体と、  
 一般式 (VIII)

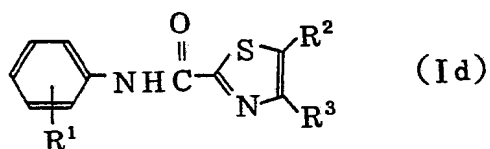
15



20

(式中、 $R^2$ ,  $R^3$  は前記の意味を有する。)  
 で示されるカルボン酸誘導体とを反応させることにより、  
 一般式 (Id)

25



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記の意味を有する。)  
 で示されるアミド誘導体を製造することを特徴とする方法

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01428

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D417/06, C07D513/04, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/445		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D417/06, C07D513/04, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/445	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	DE, A, 3428342 (Boehringer Ingelheim Vetmedica G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.), February 13, 1986 (13. 02. 86) & JP, A, 61-56047 & EP, A, 170193 & US, A, 4853402 & AU, A, 4575385 Compound of formula III	1-2, 7
A	DE, A, 3820775 (THOMAE K GMBH), December 21, 1989 (21. 12. 89) & EP, A, 347766 & JP, A, 2-45489 & AU, A, 8936593	1-5, 7
A	JP, A, 59-141554 (SOGO YAKKO KK), August 14, 1984 (14. 08. 84), (Family: none)	1-5, 7
A	EP, A, 117082 (FUJISAWA PHARM KK), August 29, 1984 (29. 08. 84) & JP, A, 59-193878 & US, A, 4649146	1-5, 7
A	DE, A, 3332148 (KOTOBUKI SEIYAKU CO.), May 24, 1984 (24. 05. 84) & JP, A, 59-95281 & FR, A, 2536399	1-5, 7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
December 5, 1991 (05. 12. 91)		January 14, 1992 (14. 01. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

	& US, A, 4564678 & GB, A, 2131423	
A	Chemical Abstracts, Vol. 107, No. 15 (1987) Abstract No. 126971j	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, Vol. 106, No. 17 (1987) Abstract No. 131605f	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, Vol. 104, No. 15 (1986) Abstract No. 122851q	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, Vol. 110, No. 9 (1988) Abstract No. 68960h	1-5, 7

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 6, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 of the present application pertains to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/01428

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>5</sup> C 07 D 4 1 7 / 0 6, C 0 7 D 5 1 3 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, A 6 1 K 3 1 / 4 4, A 6 1 K 3 1 / 4 4 5			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分 類 体 系	分 類 記 号		
IPC	C 0 7 D 4 1 7 / 0 6, C 0 7 D 5 1 3 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, A 6 1 K 3 1 / 4 4, A 6 1 K 3 1 / 4 4 5		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	
X	DE, A, 3 4 2 8 3 4 2 (Boehringer Ingelheim Vetmedica G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.), 13. 2月. 1986 (13. 02. 86) & JP, A, 6 1 - 5 6 0 4 7 & EP, A, 1 7 0 1 9 3 & US, A, 4 8 5 3 4 0 2 & AU, A, 4 5 7 5 3 8 5 式Ⅲの化合物	1 - 2, 7	
A	DE, A, 3 8 2 0 7 7 5 (THOMAE K GMBH), 21. 12月. 1989 (21. 12. 89) & EP, A, 3 4 7 7 6 6 & JP, A, 2 - 4 5 4 8 9 & AU, A, 8 9 3 6 5 9 3	1 - 5, 7	
A	JP, A, 5 9 - 1 4 1 5 5 4 (SOGO YAKKO KK), 14. 8月. 1984 (14. 08. 84), (ファミリーなし)	1 - 5, 7	
A	EP, A, 1 1 7 0 8 2 (FUJISAWA PHARM KK),	1 - 5, 7	
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 05. 12. 91		国際調査報告の発送日 14.01.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 佐 伯 とも子	

## 第2ページから続く情報

(III欄の続き)		
	29. 8月. 1984 (29. 08. 84) & JP, A, 59-193878 & US, A, 4649146	
A	DE, A, 3332148 (KOTOBUKI SEIYAKU CO), 24. 5月. 1984 (24. 05. 84) & JP, A, 59-95281 & FR, A, 2536399 & US, A, 4564678 & GB, A, 2131423	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, 第107巻,	1-5, 7
V. <input checked="" type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見		
<p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 <b>第6項</b> は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p style="text-align: center;"><b>本願の請求の範囲第6項は、人の身体の治療による処置方法である。</b></p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p>		
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見		
<p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p>		

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
	第15号, (1987) 要約番号 126971j	
A	Chemical Abstracts, 第106巻, 第17号, (1987) 要約番号 131605f	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, 第104巻, 第15号, (1986) 要約番号 122851q	1-5, 7
A	Chemical Abstracts, 第110巻, 第9号, (1988) 要約番号 68960h	1-5, 7